

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Parravicini C, et al.

Development of the first in vivo GPR17 ligand through an iterative drug discovery pipeline: A novel disease-modifying strategy for multiple sclerosis.

PLoS One. 2020 Apr 22; 15 (4): e0231483

The GPR17 receptor, expressed on oligodendroglial precursors (OPCs, the myelin producing cells), has emerged as an attractive target for a pro-myelinating strategy in multiple sclerosis (MS). However, the proof-of-concept that selective GPR17 ligands actually exert protective activity in vivo is still missing. Here, we exploited an iterative drug discovery pipeline to prioritize novel and selective GPR17 pro-myelinating agents out of more than 1,000,000 compounds. We first performed an in silico high-throughput screening on GPR17 structural model to identify three chemically-diverse ligand families that were then combinatorially exploded and refined. Top-scoring compounds were sequentially tested on reference pharmacological in vitro assays with increasing complexity, ending with myelinating OPC-neuron co-cultures. Successful ligands were filtered through in silico simulations of metabolism and pharmacokinetics, to select the most promising hits, whose dose and ability to target the central nervous system were then determined in vivo. Finally, we show that, when administered according to a preventive protocol, one of them (named by us as galinex) is able to significantly delay the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a mouse model of MS. This outcome validates the predictivity of our pipeline to identify novel MS-modifying agents.

La ricerca di farmaci rimielinizzanti per una gestione terapeutica ottimale della sclerosi multipla (SM) segna un passo importante grazie ad uno studio italiano che, per la prima volta *in vivo*, ha dimostrato l'efficacia di galinex nel ritardare significativamente la comparsa di encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE, *experimental autoimmune encephalomyelitis*), il modello murino di SM. Galinex è un ligando selettivo del recettore GPR17 espresso dai precursori degli oligodendrociti, le cellule che producono mielina (OPCs, *oligodendroglial precursors*). Sono oltre 1 milione i ligandi pro-mielinizzanti indagati e nessuno aveva finora mostrato attività *in vivo*. La sperimentazione del gruppo italiano, finanziariamente sostenuta da Fondazione Italiana Sclerosi Multipla/Associa-

zione Italiana Sclerosi Multipla (FISM/AISM) e dal MIUR, ha richiesto un impegno particolare nel selezionare – attraverso simulazioni al computer di proprietà farmacocinetiche e metaboliche, sofisticate metodiche analitiche e di chimica combinatoriale, culture *in vitro* - tre “promettenti” famiglie di ligandi, tra i quali il galinex, dimostratosi infine – come peraltro atteso - l'unico in grado di modificare il decorso della EAE. Un risultato importante, anche perché di fatto valida la predittività specifica della metodologia cui si è fatto ricorso (*pipeline* iniziale saggiata su un modello virtuale di GPR17 per selezionare i ligandi “promettenti”), metodologia che potrebbe quindi essere testata per identificare altri nuovi agenti modificanti il decorso della malattia.

Fernández Ó, et al.

The Broad Concept of "Spasticity-Plus Syndrome" in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms

PLoS One. 2020 Apr 22; 15 (4): e0231483

Multiple sclerosis (MS) pathology progressively affects multiple central nervous system (CNS) areas. Due to this fact, MS produces a wide array of symptoms. Symptomatic therapy of one MS symptom can cause or worsen other unwanted symptoms (anticholinergics used for bladder dysfunction produce impairment of cognition, many MS drugs produce erectile dysfunction, etc.). Appropriate symptomatic therapy is an unmet need. Several important functions/symptoms (muscle tone, sleep, bladder, pain) are mediated, in great part, in the brainstem. Cannabinoid receptors are distributed throughout the CNS irregularly: There is an accumulation of CB1 and CB2 receptors in the brainstem. Nabiximols (a combination of THC and CBD oromucosal spray) interact with both CB1 and CB2 receptors. In several clinical trials with Nabiximols for MS spasticity, the investigators report improvement not only in spasticity itself, but also in several functions/symptoms mentioned before (spasms, cramps, pain, gait, sleep, bladder function, fatigue, and possibly tremor). We can conceptualize and, therefore, hypothesize, through this indirect information, that it could be considered the existence of a broad "Spasticity-Plus Syndrome" that involves, a cluster of symptoms apart from spasticity itself, the rest of the mentioned functions/symptoms, probably because they are interlinked after the increase of muscle tone and mediated, at least in part, in the same or close areas of the brainstem. If this holds true, there exists the possibility to treat several spasticity-related symptoms induced by MS pathology with a single therapy, which would permit to avoid the unnecessary adverse effects produced by polytherapy. This would result in an important advance in the symptomatic management of MS.

L'impiego dei cannabinoidi (nabiximols - Sativex®, una combinazione di molecole che agiscono sui recettori CB1 e CB2) per controllare la spasticità, frequente soprattutto nelle forme progressive di sclerosi multipla (SM), ha evidenziato che essi sono in grado di alleviare altri sintomi invalidanti (spasmi, crampi, dolore, disturbi dell'andatura, del sonno, della funzionalità vescicale, affaticamento e anche il tremore). Questa molteplicità di effetti non è del tutto sorprendente, considerando la duplicità tipologica dei recettori per i cannabinoidi e la loro diffusione ubiquitaria nel sistema nervoso centrale, con un significativo accumulo nel tronco encefalico (peduncoli cerebrali del mesencefalo).

Su queste premesse "concettuali" di fisiopatologia, i ricercatori spagnoli ipotizzano l'esistenza di una nuova sindrome SM-correlata da loro denominata "sindrome da spasticità-Plus", ovvero un *cluster* di sintomi, oltre alla spasticità, che appaiono correlati/interconnessi all'aumento del tono muscolare e mediati, almeno in parte, dalle stesse aree o aree contigue troncoencefaliche.

Se confermata, l'ipotesi di un ampio spettro di sintomi spasticità-correlabili apre alla possibilità di una monoterapia sintomatica, evitando così la politerapia attuale e il conseguente incremento di eventi avversi. Di fatto si tratta, al momento, di una promettente area di ricerca.